

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗМЕНШЕННІ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ

В.І. Швець

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*У роботі встановлено, що перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі підвищення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням вмісту в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП). Концентрація в крові  $\alpha$ -ПНП виявляє негативний кореляційний взаємозв'язок з параметрами функціональної активності тромбоцитів. Основним фактором, що сприяє активації тромбоцитів за умов гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія якого модулюється протилежними ефектами  $\alpha$ -ПНП.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ізоосмолярна гіпогідратація, гормони, гемостаз.

**ВСТУП.** В останні роки все більше уваги приділяють проблемі взаємозв'язку механізмів регуляції агрегатного стану крові й водно-сольового обміну [3]. Зокрема, з'ясовано, що вазопресин не тільки впливає на тонус судин і проявляє антидіуретичні ефекти на рівні нирок, але й прямо діє на функцію тромбоцитів, сприяє виділенню VIII фактора згортання крові (стимуляція  $V_2$ -рецепторів). З останнім пов'язують ефективність агоніста  $V_2$ -рецепторів десмопресину при хворобі Вілебранда і важких формах порушення гемостазу (уремічна кровотеча, цироз печінки) [6].

Відомо, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові [4]. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здатність до деформації зростає. Доведено, що критичне значення напруги зсуву, яке відповідає критичній схильності згортка до розпаду, є значно вищим за фізіологічний максимум [8]. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами ОЦК і гемостатичними параметрами, залишаються нез'ясованими.

Метою нашої роботи було встановити взаємозв'язки між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і пара-

© В.І. Швець, 2006.

метрами гемостазу при гострому зменшенні ОЦК.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконано на 30 самцях білих щурів. Зменшення ОЦК у тварин дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом забору крові з яремної вени у кількості 2 % від маси тіла [2]. Тваринам контрольної групи проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. Через 30 хв у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконованим шприцом під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об./хв, відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення концентрацій у плазмі крові ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Peptide, Peninsula Lab. Inc., США).

Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів [5] та індексом їх спонтанної агрегації [9]. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і

тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стюдента [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як видно з даних, що наведені у таблиці 1, у щурів зі зменшеним ОЦК плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 раза, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 раза, тоді як вміст у крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП), навпаки, зменшувався в 2,6 раза.

Отже, перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі зростання інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу.

Зміни первинного гемостазу характеризувались збільшенням кількості тромбоцитів на 23,2 %, що супроводжувалось підвищенням їх функціональної активності (відсоток адгезивних тромбоцитів зростав у 2,5 раза, індекс їх спонтанної агрегації – в 1,8 раза). Водночас з боку параметрів гемокоагуляції, які характеризують вторинний гемостаз, жодних достовірних змін не відбувалось (показники часу рекальцифікації, активованого парціального тромбoplastинового часу, протромбінового і тромбінового часу залишались сталими).

Таким чином, за умов гострого зниження ОЦК спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

Кореляційний аналіз у контрольних тварин виявив позитивний взаємозв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і часом рекальцифікації ( $y=0,7375+62,8x$ ;  $r=0,595$ ,  $p<0,02$ ;  $n=15$ ), ангіотензину II і протромбіновим часом ( $y=0,2812+14,04x$ ;  $r=0,811$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ), а також між часом рекальцифікації та активованим парціальним тромбoplastиновим часом ( $y=0,6182-14,78x$ ;  $r=0,832$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ), часом рекальцифікації і протромбіновим часом ( $y=0,1521+7,441x$ ;  $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ;  $n=15$ ), часом рекальцифікації і тромбіновим часом ( $y=0,247-6,912x$ ;  $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ). У тварин дослідної групи рівень у крові ангіотензину II негативно корелював зі вмістом у крові  $\alpha$ -ПНП ( $y=-0,4297+76,46x$ ;  $r=-0,779$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ) при позитивних кореляційних зв'язках з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y=0,1281-2,197x$ ;  $r=0,830$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y=0,368+19,64x$ ;  $r=0,820$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ). Водночас концентрація у крові  $\alpha$ -ПНП виявляла від'ємну кореляційну взаємозалежність з активністю тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, негативно корелюючи з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y=-0,2666+19,24x$ ;  $r=-0,954$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y=-0,7919+82,35x$ ;  $r=-0,974$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ). На відміну від даних тварин контрольної

Таблиця 1 – Зміни показників гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостазу в щурів зі зменшенням об'єму циркулюючої крові ( $x \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль, n=15	Зменшення ОЦК, n=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51 $\pm$ 1,91	78,10 $\pm$ 7,13 $p<0,001$
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43 $\pm$ 0,38	7,44 $\pm$ 0,82 $p<0,001$
Концентрація в крові передсердного натрійуретичного гормону, пг/мл	111,80 $\pm$ 6,39	42,90 $\pm$ 3,93 $p<0,001$
Кількість тромбоцитів, тис.	547,80 $\pm$ 19,42	674,90 $\pm$ 23,75 $p<0,001$
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	3,18 $\pm$ 0,40	7,81 $\pm$ 1,10 $p<0,001$
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	26,20 $\pm$ 2,56	48,38 $\pm$ 3,20 $p<0,001$
Час рекальцифікації, с	75,71 $\pm$ 2,36	76,22 $\pm$ 4,18 $p>0,9$
Активований парціальний тромбoplastиновий час, с	32,03 $\pm$ 1,75	29,97 $\pm$ 0,95 $p>0,3$
Протромбіновий час, с	18,96 $\pm$ 0,66	20,91 $\pm$ 1,13 $p>0,1$
Тромбіновий час, с	11,79 $\pm$ 0,80	12,89 $\pm$ 0,85 $p>0,3$

Примітка. P – ступінь достовірності відмінностей показників відносно контролю; n – число спостережень.

групи, жодних достовірних кореляційних зв'язків ангіотензину II з хронометричними параметрами вторинного гемостазу встановлено не було.

У межах згортальної системи крові також було встановлено кореляції. Час рекальцифікації позитивно корелював з активованим парціальним тромбoplastиновим часом ( $y=0,1481+18,68x$ ;  $r=0,651$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ), що природно, оскільки обидва показники характеризують інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім шляхом гемокоагуляції. Крім того, виявляли позитивний кореляційний зв'язок між часом рекальцифікації і протромбіновим часом ( $y=0,15+9,47x$ ;  $r=0,555$ ,  $p<0,05$ ;  $n=15$ ) та негативний – між активованим парціальним тромбoplastиновим часом і кількістю в крові тромбоцитів ( $y=-14,48+1109x$ ;  $r=-0,581$ ,  $p<0,05$ ;  $n=15$ ). Зазначені взаємозалежності особливого значення не мають, оскільки механізми коагуляційного гемостазу в даному випадку залишаються неактивованими.

Отже, основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів за умов гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами  $\alpha$ -ПНП.

Відомо, що вазоконстрикторні ефекти ангіотензину II супроводжуються підвищенням напруги зсуву. Водночас зростання останньої від 0,27 до 19 дкн/см<sup>2</sup> стимулює секрецію ендотеліальними клітинами інгібітора шляху тканинного фактора, а вища напруга зсуву прямо пропорційно збільшує вміст антигену та мРНК інгібітора шляху тканинного фактора в ендотеліоцитах [7, 10]. Крім того, при культивуванні ендотеліальних та гладком'язових клітин за умов ламінарної фізіологічної напруги зсуву її підвищення протягом першого часу швидко і різко знижує вміст в ендотеліоцитах фактора фон Вілебранда [11]. Можливо, саме через зазначені вище механізми реалізується спря-

женість між процесами регуляції ОЦК та її рідинним станом: збільшення вмісту в крові ангіотензину II приводить ємність судин у відповідність з гіповолемічними змінами, сприяє активації тромбоцитів і водночас гальмує процес активації вторинного гемостазу шляхом індукції синтезу в ендотеліоцитах інгібітора тканинного фактора і пригнічення утворення фактора фон Вілебранда.

**ВИСНОВКИ.** 1. Перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі підвищення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням вмісту в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації  $\alpha$ -ПНП.

2. За умов гострого зниження ОЦК спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу (зростають відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс їх спонтанної агрегації), тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється (показники часу рекальцифікації, активованого парціального тромбoplastинового часу, протромбінового і тромбінового часу залишаються сталими).

3. У контрольних тварин вміст у крові ангіотензину II позитивно корелює з часом рекальцифікації і протромбіновим часом. У щурів дослідної групи рівень у крові ангіотензину II негативно корелює зі вмістом у крові  $\alpha$ -ПНП та позитивно – з відсотком адгезивних тромбоцитів й індексом їх спонтанної агрегації. Концентрація у крові  $\alpha$ -ПНП виявляє від'ємну кореляційну взаємозалежність з параметрами функціональної активності тромбоцитів. Основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів за умов гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами  $\alpha$ -ПНП.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Гоженко А.И., Кухарчук А.Л., Грач Ю.И. Функция и энергетический обмен почек у крыс при изменении объема циркулирующей крови // Физиол. журн. – 1985. – 31, № 6. – С. 667-673.
3. Киричук В.Ф. Жидкое состояние крови и его регуляция // Клинические и теоретические аспекты тромбозов: Материалы "Круглого стола". –

Саратов, 2001. – С. 3.

4. Малачилаева Х.М. Морфофункциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва: Рос. гос. мед. ун-т, 2000. – 20 с.

5. Мищенко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. – 1980. – 26, № 2. – С. 282-283.

6. Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология // Проблемы эндокринологии. – 2003. – 49, № 2. – С. 43-50.

7. Grabowski E.F., Reiningger A.J., Petteruti P.G. et al. Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2001. – 21, № 1. – P. 157-162.

8. Riha P., Wang X., Liao R., Stoltz J.-F. Kinetics of blood coagulation, elasticity and fracture strain of clots // Biorheology. – 1999. – 36, № 1-2. – P. 153.

9. Taccola A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilità plastrinica spontanea // Rass. Med. Sper. – 1980. – 27, № 12. – P. 795-804.

10. Westmuckett A.D., Lupu C., Roquefeuil S. et al. Fluid flow induces upregulation of synthesis and release of tissue factor pathway inhibitor in vitro // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – 20, № 11. – P. 2474-2482.

11. Zhang Yan, Cong Xing-Zhong, Jiang Zong-Lai et al. Dier junyi daxue xuebao // Acad. J. Second Mil. Med. Univ. – 2000. – 12, № 11. – P. 1017-1019.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

В.И. Швець

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

### Резюме

В работе установлено, что перестройка гормональной регуляции водно-солевого обмена в ответ на острую изоосмолярную гипогидратацию направлена на задержку в организме воды и ионов натрия на фоне повышения интенсивности вазоспастического регуляторного сигнала, что характеризуется увеличением содержания в крови ангиотензина II, антидиуретического гормона и уменьшением концентрации  $\alpha$ -предсердного натрийуретического пептида ( $\alpha$ -ПНП). Концентрация в крови  $\alpha$ -ПНП выявляет отрицательную корреляционную взаимосвязь с параметрами функциональной активности тромбоцитов. Основным фактором, способствующим активации тромбоцитов в условиях острой изоосмолярной гипогидратации, является ангиотензин II, действие которого модулируется противоположными эффектами  $\alpha$ -ПНП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: изоосмолярная гипогидратация, гормоны, гемостаз.

## INTERRELATION OF CHANGES OF WATER-SALT BALANCE HORMONAL REGULATION AND HEMOSTASIS PARAMETERS AT DECREASE OF VOLUME OF CIRCULATING BLOOD

V.I. Shvets

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

### Summary

It has been defined, that the reconstruction of hormonal regulation of water-salt balance after acute isoosmotic hypohydration is directed on water and sodium delay in the body against the background of intensification of vasoconstrictory mechanisms due to the increase of the blood content of angiotensin II, antidiuretic hormone and the reduction of  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide ( $\alpha$ -NUP) concentration blood concentration of  $\alpha$ -NUP reveals the negative correlation with parameters of functional activity of thrombocytes. A major factor promoting activation of thrombocytes in conditions of acute isoosmotic hypohydration is angiotensin II, action of which is balanced by opposite effects of  $\alpha$ -NUP.

KEY WORDS: isoosmotic hypohydration, hormones, hemostasis.

Отримано 10.10.2005 р.

Адреса для листування: В.І. Швець, кафедра фізіології, Буковинський державний медичний університет, вул. Чапаєва 43А/48, Чернівці, 58022, Україна.